

ISOQUINOLINE DERIVATIVE AND ITS PHARMACEUTICAL USE**Publication number:** JP4275288**Publication date:** 1992-09-30**Inventor:** NAGASE HIROSHI; WAKITA HISANOBU; KAWAI KOJI;
ENDO TAKASHI; MATSUMOTO OSAMU**Applicant:** TORAY INDUSTRIES**Classification:**

- International: **A61K31/47; A61K31/00; A61K31/4738; A61K31/4745;
A61K31/495; A61K31/4985; A61P25/04; A61P37/00;
A61P37/06; C07D471/04; A61K31/47; A61K31/00;
A61K31/4738; A61K31/495; A61K31/4985; A61P25/00;
A61P37/00; C07D471/00; (IPC1-7): A61K31/47;
A61K31/495; C07D471/04**

- European:**Application number:** JP19910036104 19910301**Priority number(s):** JP19910036104 19910301[Report a data error here](#)**Abstract of JP4275288**

PURPOSE: To provide a new isoquinoline derivative which is an agonist having high affinity and selectivity to delta-opioid receptor and useful as an immunosuppressive agent and analgesic.

CONSTITUTION: A compound of formula I [R1 is H, 1-5C alkyl, etc.; R2 is H or OR5 (R5 is H or 1-5C alkanoyl); R3 and R3' are 1-5C alkyl, nitro, etc.; R4 is H, benzyl, etc.; X is CH or N[or its salt, e.g. 2-methoxy-4alpha-(3-hydroxyphenyl)-8-methyl-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydro-quinoxalino[2,3-g]isoquinoline. The compound of formula I wherein R1 is CH3, R2 is H and X is N can be produced by reacting a compound of formula II with a compound of formula III, successively subjecting the reaction product to cyclization and reduction, reacting the resultant compound of formula IV with a compound of formula V, successively deprotecting and oxidizing the reaction product to obtain a compound of formula VI, condensing the compound to a compound of formula VII and reducing the condensation reaction product.

Data supplied from the [esp@cenet](#) database - Worldwide

特開平4-275288

(43) 公開日 平成4年(1992)9月30日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F 1	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 1 2 Z	8829-4C		
A 6 1 K 31/47	A B C	7252-4C		
31/495	A A H	7252-4C		
C 0 7 D 471/04	1 2 0	8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3(全46頁)

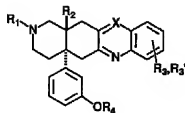
(21) 出願番号	特願平3-36104	(71) 出願人	000003159 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
(22) 出願日	平成3年(1991)3月1日	(72) 発明者	長瀬 博 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内
		(72) 発明者	脇田 尚宜 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内
		(72) 発明者	河合 孝治 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 イソキノリン誘導体およびその医薬用途

(57) 【要約】

【構成】 一般式(1)

【化1】



(1)

(式中 R₁ は水素、炭素数1~5のアルキル、炭素数4~7のシクロアルキルアルキル、炭素数7~14のアラルキル、アリル、炭素数1~5のアルカノイル、ピニロキシカルボニル、フラニル-2-イルアルキル、またはトリクロロエトキシカルボニルであり、R₂ は水素またはアセトキシであり、R₃、R_{3'} は水素、メチルまたはハロゲンであり、R₄ は水素、メチル、ベンジルまたはアセチルであり、XはCHまたはNである)で表されるイソキノリン誘導体またはそれを有効成分とする免疫

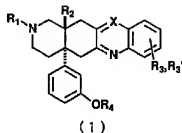
抑制剤、鎮痛剤。

【効果】 一般式(1)で表されるイソキノリン誘導体はδ-オピオイドアゴニスト活性を有し、免疫抑制剤、鎮痛剤として使用できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



【式中R₁は水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数5～7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7～14のアラルキル、炭素数4～5のトランスアルケニル、アリル、フラニル、2-イールアルキル、チエンル2-イールアルキル、炭素数1～5のアルカノイル、ベンゾイル、ピニロキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは炭素数8～14のアリールアルカノイルを表し、R₂は水素またはOR₄（ここでR₄は水素、または炭素数1～5のアルカノイルを表す）を表し、R₃、R₃'は独立して炭素数1～5のアルキル、水素、塩素、弗素、臭素、よう素、炭素数1～5のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表し、R₄は水素、炭素数1～3のアルキル、ベンジル、または炭素数1～5のアルカノイルを表し、XはCHまたはNを表す】で示されるイソキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】 請求項1記載のイソキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする免疫抑制剤。

【請求項3】 請求項1記載のイソキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする鎮痛剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はデルタオピオイド受容体に親和性を有する化合物に関する。デルタオピオイド受容体は鎮痛、免疫、循環系（特に血圧）に関係し、この受容体に選択性の高いリガンドは鎮痛薬、免疫抑制剤、免疫増強剤、血圧降下剤等の薬剤として利用できる。

【0002】

【従来の技術】 デルタオピオイド受容体は上で述べた様々な多くの薬理作用を有し、この受容体に選択性の高い化合物は鎮痛薬、免疫抑制剤、免疫増強剤、血圧降下剤として期待されている。しかし、ペプチド系化合物を除いて、デルタ受容体に選択性の高いリガンドは近年に至るまで発見されていなかった。ペプチド系の化合物は血液脳関門を通過しにくく、又、体内のペプチダーゼにより容易に分解されるという欠点を有するため上記薬剤とし

ての開発は困難であった。最近にいたり、Portogheseらはデルタオピオイド受容体に選択性の高いアンタゴニスト、NTIを発見した（P.S.Portoghese et al., J. Med. Chem., 31, 281, (1988)）。このNTIはアルカロイドで、ペプチドと異なり血液脳関門の通過の問題や、ペプチダーゼによる分解等の問題は解決されている。しかし、このNTIはナルトレキソンを原料にして合成されているので製造コストが高く、しかもナルトレキソンは麻薬であるデバインから合成されているため入手が困難である等、問題が多い。一方、デルタ受容体アンタゴニストに関してはDADLE, DPDPPE等のペプチド類は知られているが、アルカロイドで選択性の良いアンタゴニストは未だ開発されていない。

【0003】

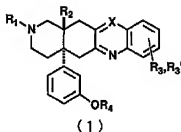
【発明が解決しようとする課題】 上記薬理作用が期待できるデルタ受容体に親和性、選択性の高く、原料に麻薬を使用しないルートで合成でき、血液脳関門の通過やペプチダーゼに対する安定性の高い、廉価なりガンド（アンタゴニスト、アンタゴニスト）が求められている。

【0004】

【課題を解決するための手段】 上記目的を達成するために本発明は下記の構成を有する。すなわち、本発明は一般式(1)

【0005】

【化2】



【0006】 【式中R₁は水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数5～7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7～14のアラルキル、炭素数4～5のトランスアルケニル、アリル、フラニル、2-イールアルキル、チエンル2-イールアルキル、炭素数1～5のアルカノイル、ベンゾイル、ピニロキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは炭素数8～14のアリールアルカノイルを表し、R₂は水素またはOR₄（ここでR₄は水素、または炭素数1～5のアルカノイルを表す）を表し、R₃、R₃'は独立して炭素数1～5のアルキル、水素、塩素、弗素、臭素、よう素、炭素数1～5のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表し、R₄は水素、炭素数1～3のアルキル、ベンジル、または炭素数1～5のアルカノイルを表し、XはCHまたはNを表す】で示されるイソキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩および該誘導

5

1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ
ヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-
メチル-4aα- (3-メトキシフェニル) -8, 9-
ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソ
キノリン、2-メチル-4aα- (3-ヒドロキシフェ
ニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a,
5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ
[2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-
(3-メトキシフェニル) -8-クロロ-9-プロモ-
1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒ
ドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-
メチル-4aα- (3-ヒドロキシフェニル) -1,
2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ
キノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-
4aα- (3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4,
4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ
[2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα-
(3-ヒドロキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4a,
5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-
g] イソキノリン、2-アリル-4aα- (3-メト
キシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 1
2aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキ
ノリン、2-シクロプロピルメチル-4aα- (3-ヒ
ドロキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1
2, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]
イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4aα-
(3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4a,
5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-
g] イソキノリン、2-ベンジル-4aα- (3-ヒ
ドロキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1
2, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]
イソキノリン、2-ベンジル-4aα- (3-メトキ
シフェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノ
リン、2-フェネチル-4aα- (3-ヒドロキシフェ
ニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オ
クタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-
フェネチル-4aα- (3-ヒドロキシフェニル) -
1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒ
ドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ
ル-4aα- (3-ヒドロキシフェニル) -8-メチル
-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ
ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メ
チル-4aα- (3-メトキシフェニル) -8-メチル
-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ
ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シ
クロプロピルメチル-4aα- (3-ヒドロキシフェ
ニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,
12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソ

6

キノリン、2-メチル-4aα- (3-メトキシフェ
ニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1
2, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]
イソキノリン、2-ベンジル-4aα- (3-ヒドロキ
シフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a,
5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-
g] イソキノリン、2-ベンジル-4aα- (3-メ
トキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a,
5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ
[2, 3-g] イソキノリン、2-フェネチル-4aα-
(3-ヒドロキシフェニル) -8-メチル-1, 2,
3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノ
リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-フェネチル-
4aα- (3-メトキシフェニル) -8-メチル-1,
2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ
キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-
4aα- (3-ヒドロキシフェニル) -8-メチル-
1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒ
ドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリ
ル-4aα- (3-メトキシフェニル) -8-メチル-
1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒ
ドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ
ル-4aα- (3-ヒドロキシフェニル) -8-プロモ
-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ
ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メ
チル-4aα- (3-メトキシフェニル) -8-プロモ
-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ
ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シ
クロプロピルメチル-4aα- (3-ヒドロキシフェ
ニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,
12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソ
キノリン、2-メチル-4aα- (3-メトキシフェ
ニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1
2, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]
イソキノリン、2-ベンジル-4aα- (3-ヒドロキ
シフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a,
5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-
g] イソキノリン、2-ベンジル-4aα- (3-メ
トキシフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4
a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ
[2, 3-g] イソキノリン、2-フェネチル-4aα-
(3-ヒドロキシフェニル) -8-プロモ-1, 2,
3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノ
リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-フェネチル-
4aα- (3-メトキシフェニル) -8-プロモ-1,
2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ
キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-
4aα- (3-ヒドロキシフェニル) -8-プロモ-
1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒ
ドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリ

7

ル-4 α -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-
1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒ
ドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ
ル-4 α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジ
メチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -
オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、
2-メチル-4 α -(3-メトキシフェニル)-8,
9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12
 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノ
リン、2-シクロプロピルメチル-4 α -(3-ヒド
ロキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3,
4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリ
ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4 α -
(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1,
2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒド
ロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジ
ル-4 α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメ
チル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オ
クタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2
-ベンジル-4 α -(3-メトキシフェニル)-8,
9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12

8

α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノ
リン、2-フェネチル-4 α -(3-ヒドロキシフェ
ニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 α ,
5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3
-g] イソキノリン、2-フェネチル-4 α -(3-
メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3,
4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリ
ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 α -
(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1,
2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒド
ロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル
-4 α -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル
-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタ
ヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンなどがあ
るが、もちろんこれに限られるものではない。

【0012】本発明の一般式(1)の化合物のうちXが
窒素、R1がメチル基、R2が水素の化合物(一般式
(13))は、具体的には以下の条件下で得られる(チ
ャート1)。

20 【0013】

【化4】

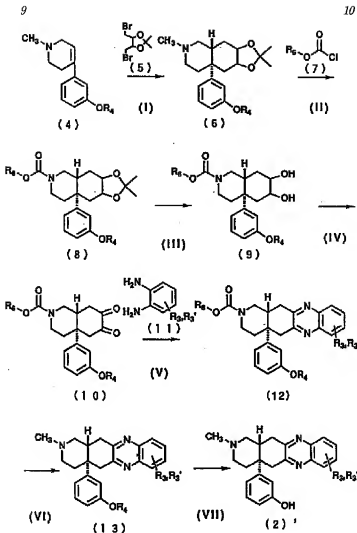


チャート 1

【0014】第一工程ではまず初めに一般式(4)で示される化合物に強塩基を作用させてアニオンを発生させ、ジプロモ体(5)と反応させた後、ヨウ化ナトリウムを用いて環化反応を行い、更に得られたエナミンをアミンに還元する方法である(R4は前記定義と同じ)。

原料として用いる一般式(4)のうち、R₁がメチル基のものはD. M. Zimmerman (J. Med. Chem., 29, 1517(1986))らの方法に従って合成できる。最初の(4)のアニオンとジプロモ体の反応では強塩基として、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなどのアルキルリチウムが用いられるが、通常はn-ブチルリチウムで満足すべき結果が得られる。溶媒はエーテル、THF、DME等のエーテル系溶媒が用いられるが、通常THFが用いられ、温度については-100～50℃の範囲で実行可能であるが、特に-80～0℃で満足すべき結果が得られる。次の環化反応ではヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムあるいはヨウ化カルシウムを用いて炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような塩基存在下で行なうことができるが、特にヨウ化ナトリウムと炭

酸カリウムが好ましい。溶媒はアセトニトリルあるいはDMF、DMSOのような双極性アプロティック系の溶媒が用いられ、なかでもDMFが好ましい。温度は0～300℃の範囲で実行可能であるが、なかでも70～200℃の場合に満足すべき結果が得られる。更に得られたエナミンを還元してアミンとする場合には還元剤として、酸存在下、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムのような水素化金属化合物を用いるかあるいはパラジウム-炭素のような触媒存在下水素添加する。その中でもトランス配置のアミン(6)を得る場合には、水素化シアノホウ素ナトリウムが好ましい結果を与える。添加する酸としては通常メタノール性塩化水素が用いられる。溶媒はメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系の溶媒が用いられるが、中でもメタノールが好ましい。反応温度は-80～50℃の範囲が考えられ、中でも-40～20℃が通常用いられる範囲である。続く第二工程は、アミン(6)の窒素上のメチル基を一般式(7)で示されるクロル炭酸エステルを用いて塩基の存在下でウレタンに変換する工程

11

である。式(7)でR6はビニルまたは2,2,2-トリクロロエチル基を表わす。塩基としては酸塩化物と反応しないような立体障害の大きな置換基を有するアミンあるいは炭酸カリウムのような無機塩が用いられる。そのなかでもプロトンポンジ、ヒュニヒ塩基が好ましく用いられる。溶媒は塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン系の溶媒が好ましく用いられ、中でも1,2-ジクロロエタンが好ましく用いられる。反応温度は-80~100℃の範囲が考えられるが、通常は0℃~室温付近で満足すべき結果が得られる。第三工程はジオールの保護基を除去する工程であり、塩酸(メタノール性塩化水素を含む)、酢酸、p-トルエンスルホン酸等の酸存在下でメタノール、エタノール、水等のプロテック系の溶媒を用いるが、中でもメタノール性塩化水素を用い、その場合通常0℃~室温で満足すべき結果が得られる。次の第四工程はジオール体を酸化してジケトンとする工程であるが、酸化剤としてDMSOと種々の活性剤例えばDCC、オキシリクロリド、無水酢酸等の組合せを用いる方法があるが、中でもDMSOとオキシリクロリドを用いた時に良好な結果が得られる。その場合、溶媒は塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系溶媒が用いられるが、特に塩化メチレンが好ましく用いられる。更につづく第五工程では一般式(11)で示されるジアミン誘導体を用いて縮合反応を行い、キノキサリン誘導体を合成する工程である。式(11)でR₁、R₂は前記定義と同じである。溶媒はメタノール、エタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸系溶媒、DMF、DMSO等の双極性アプロテック系溶媒を挙げることができるが、中でもアルコール系溶媒が好ましく、特にエタノールが好ましい。反応温度は0~300℃の範囲が考えられるが、中でも25~150℃の範囲で実行可能であり、通常は60~120℃で好ましく実行される。次の第六工程はウレタンを還元してN-メチル体に変換する工程である。用いる還元剤は水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(Red Al)等が挙げられるが、中でも水素化ジイソブチルアルミニウムが好ましい。還元剤が水素化ジイソブチルアルミニウムを用いた時の溶媒として

12

は、エーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンが用いられるが、中でもトルエンが好ましい。反応温度は-100~100℃の範囲で実行可能であるが、特に-80~0℃の範囲で好ましい結果が得られる。

【0015】一般式(13)で示される化合物のうち、R₄が水素の化合物(一般式(2'))は特にR₄がメチル基の一般式(13)で示される化合物を溶媒に溶かし、メルカプタン存在下塩基と反応させるか、3価のホウ素化合物と反応させることにより容易に得ることができ(式中R₁、R₂'は前記定義と同じ)。溶媒はメルカプタンと塩基を用いる際にはDMF、DMSO、HMPA等の双極性アプロテック系溶媒が好ましく用いられ、中でもDMFが好ましい。又、3価のホウ素を使用する際には塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒が好ましく、中でも塩化メチレンが好ましい。メルカプタンとしてはC₁~C₁₂の鎖状の鎖を有するものが挙げられ、通常はn-プロピルメルカプタンが好ましく用いられる。塩基としてはカリウムt-ブトキシド、カリウムエトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルコール類のアルカリ金属塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属化合物、ナトリウムアミド等のアミドアニオンの金属塩が用いられるが、通常はカリウムt-ブトキシドを用いて十分満足すべき結果が得られる。3価のホウ素としては三ヨウ化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素等が挙げられ、中でも三臭化ホウ素が好ましい。反応温度としてはメルカプタンを用いる場合は0~300℃の範囲が考えられ、中でも50~200℃が好ましく、特に120~180℃が好ましい。三価のホウ素を用いる場合には-80~50℃が好ましく、特に0~30℃が好ましく用いられる。

【0016】また、一般式(1)においてXが窒素、R₁がメチル基以外の化合物については、後で述べる変換法(チャート3)によつて(12)から容易に合成できる。次に、本発明の一般式(1)においてXがCHの化合物については、以下の条件を用いることによって得ることができる(チャート2、3)。

【0017】

【化5】

13

14

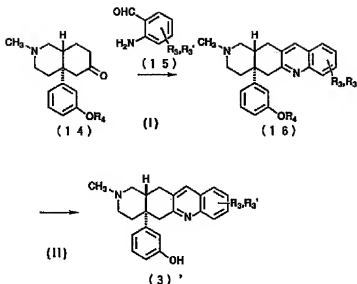


チャート 2

【0018】式(1)においてXがCH、R₂がメチル基の場合は、一般式(14)で示される化合物を一般式(15)で示されるアミノアルデヒド誘導体と溶媒中酸触媒の存在下で反応させることにより容易に得ることができる(チャート2)。ここでR₃、R₃'、R₄は前記定義と同じである。一般式(14)の化合物のうち、R₄がメチル基の化合物は、D.M.Zimmermanらの方法(J.Org.Chem., 54, 1442, (1989))に従って合成できる。溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸系溶媒、DMF、DMSO等の双極性アプロティック系溶媒を挙げることができるが、中でもアルコール系溶媒が好ましく、特にエタノールが好ましい。一般式(15)で示されるアミノアルデヒド誘導体としてはo-アミノベンズアルデヒド誘導体が挙げられる。酸触媒としては塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエ

ンスルホン酸、酢酸、辛酸、プロピオン酸等の有機酸が挙げられ、中でも塩酸、硫酸、メタンスルホン酸が好ましく用いられるが、もちろんこれらに限られるものではない。反応温度では0~300℃の範囲が考えられるが、中でも25~150℃の範囲で実行可能であり、通常は60~120℃で好ましい結果が得られる。

【0019】一般式(16)で示される化合物のうちR₄が水素の一般式(3)'で示される化合物はチャート1の第七工程で示した条件と同様な条件で得ることができる。

【0020】また、本発明の一般式(1)においてXがCH、R₁がメチル基以外の化合物(一般式(21))については、以下の条件を用いることによって得ることができる(チャート3)。

【0021】

【化6】

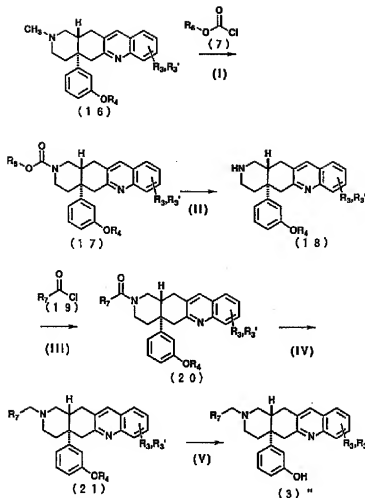


チャート 3

【0022】第一工程はチャート1の第二工程と同様である。つづく第二工程は窒素の保護基を除去し、2級アミン(18)に変換する工程である。 R_4 がビニル基の場合はメタノール性塩化水素を用いて容易に加溶媒分解することができる。反応は通常メタノールの還流下で行なわれる。 R_4 が2,2,2-トリクロロエチル基の場合は酸触媒存在下、亜鉛で還元的に除去できる。酸としては酢酸、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられるが、通常は酢酸を溶媒と酸触媒を兼ねて用いることにより、十分満足すべき結果が得られる。その場合、反応は通常室温で実行できる。第三工程は2級アミン(18)を塩基存在下、酸塩化物と反応させ、アミド(20)を得る工程である

(R_7 は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_5 \sim C_8$ のシクロアルキル基、 $C_9 \sim C_{10}$ のシクロアルケニル基、フェニル基、 $C_7 \sim C_{13}$ のアラルキル基、 $C_9 \sim C_{10}$ のトランス-アルケニル基、ビニル基、または2-フラルニル基を表す)。塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、プロトンスポンジ等の3級アミンが用いられるが、通常はトリエチルアミンで十分満足すべき結果が得られる。溶媒はエーテル、THF、DME、ジ

オキサン等のエーテル系溶媒あるいはDMF、DMSO等の双極性アプロティック系の溶媒が用いられ、中でもTHFが好ましく用いられる。反応は $-80 \sim 100^\circ C$ の範囲で実行でき、中でも $0 \sim 30^\circ C$ の範囲が好ましい。第四工程はアミドを還元してアミンに変換する工程である。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(Red Al)等が挙げられるが、中でも、水素化ジイソブチルアルミニウムが好ましい。溶媒としてはエーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等が好ましく用いられ、中でもトルエンが好ましい。反応温度は $-100 \sim 100^\circ C$ の範囲で実行可能であるが、特に $-80 \sim 0^\circ C$ の範囲で好ましい結果が得られる。一般式(21)で示される化合物のうち R_4 が水素の一般式(3)で示される化合物はチャート1の第七工程で示した条件と同様な条件で得ることができる。

【0023】一般式(1)の化合物のうち、 R_1 がメチル基、 R_2 が水酸基、 X がメチンの化合物は具体的には以下の条件で得られる(チャート4)。

[0024]

17

18

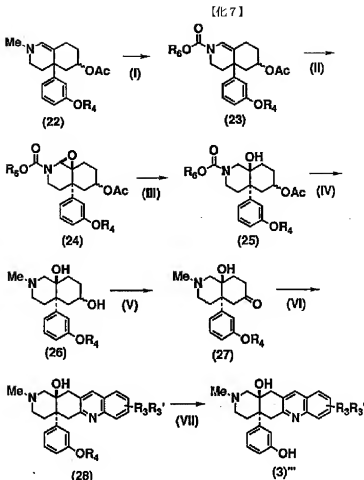


チャート4

【0025】第一工程はD. M. Zimmermanら
の方法(J. Org. Chem. 1989, 54, 14
42)に従って合成できるエナミン体(22)の窒素上
のメチル基を一般式(7)で示されるクロル炭酸エス
テルを用いて塩基の共存下でカーバメート体に変換する工
程である。式(23)でRはベンジルまたはトリクロ
ロエチル基を表す。塩基としては酸塩化物と反応しない
ような立体障害の大きな物が用いられる。例えば、プロ
トンスポンジ、ヒューニツヒ塩基の様なものが好ましく
用いられる。溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、四
塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンの様なハロゲン系の
溶媒が好ましく用いられ、通常は1, 2-ジクロロエタ
ンが好ましく用いられる。反応温度は、-80~100
℃で実行でき、通常は0℃~室温付近で満足すべき結果
が得られる。第二工程は、カーバメート体(23)に過
酸を作用させて、エポキシ体とする工程である。用いる
過酸としては通常は、m-クロロ過安息香酸で十分満足す
べき結果が得られる。溶媒は、塩化メチレン、クロロホル
ム、四塩化炭素の様なハロゲン系溶媒が好ましく用い
られ、通常は塩化メチレンが用いられる。反応温度は、
-80~50℃で実行でき、通常は0℃~室温付近で満

30 足すべき結果が得られる。第三工程は、エポキシ体(2
4)を還元的に開環し橋頭位水酸基体(25)とする工
程である。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、
水素化シアノホウ素ナトリウムの様な水素化金属化合物
を用い、酢酸、塩酸、メタンスルホン酸等の酸性条件
で反応すると好ましい結果が得られる。特に、酢酸を溶
媒兼用で用い、水素化ホウ素ナトリウムで還元するの
が好ましい。反応温度は-80℃~50℃で実行可能であ
るが、なかでも0℃から室温付近で満足すべき結果が得
られる。第四工程は、橋頭位水酸基体(25)のカーバ
メート部とアセート部を同時に還元してジヒドロキシ
アミン体(26)を得る工程である。用いる還元剤は、
水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアル
ミニウム、水素化ホウ素リチウム等があげられるが、中
でも水素化アルミニウムリチウムが好ましい。溶媒とし
ては、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエー
テル系溶媒が好ましく用いられ、中でもTHFが好まし
い。反応は、-40℃~100℃の範囲で実行でき、な
かでも0℃~室温付近が好ましい。第五工程は、ジヒ
ドロキシアミン体(26)の2級水酸基を酸化してヒドロ
キシケトン体(27)とする工程である。酸化剤として

は、クロム酸、過マンガン酸カリウム、DMSO-D₂C、DMSO-オキザリルクロライド等があげられるが、なかでもDMSO-オキザリルクロライドが好ましい。溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、等のハロゲン系溶媒が用いられ、特にジクロロメタンが好ましい。反応は、-100℃～0℃の範囲で実行でき、特に-80℃～-50℃が好ましい。キノリン体(28)を得る第六工程、さらに一般式(28)で示される*

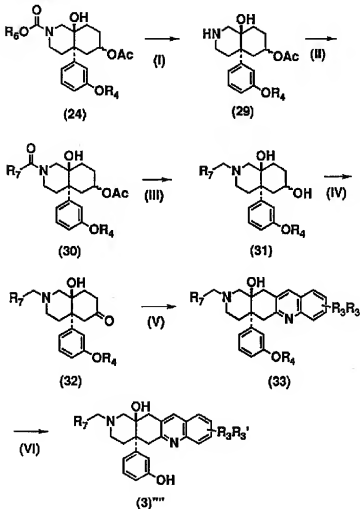


チャート5

【0027】第一工程、第二工程は、チャート4の工程1、2によって得られるカーバメート体(24)を2級アミン(29)を経由してアミド体(30)に変換する工程である。これらの工程は、それぞれチャート3の第二工程、第三工程の方法にしたがって行うことができる。第三工程は、アミドアセテート体(30)をジヒドロキシアミン体(31)に変換する工程である。本工程は、チャート4の第四工程と同様の方法で実行できる。第四工程は、チャート4の第五工程と同様に2級水酸基体(31)をケトン体(32)へと酸化化する工程である。さらにキノリン体を得る第五工程、一般式(33)で示される化合物のうちR₄が水素の一般式(3)'''

*化合物のうちR₄が水素の一般式(3)'''で示される化合物を得る第七工程は、それぞれチャート2の第一工程およびチャート1の第七工程で示した条件と同様な条件で得ることができる。またR₄がメチル基以外の化合物(一般式(33))については以下の条件を用いることによって得ることができる(チャート5)。

【0026】

【化8】

で示される化合物を得る第六工程は、それぞれチャート2の第一工程およびチャート1の第七工程で示した条件と同様な条件で得ることができる。

【0028】本発明のイソキノリン誘導体はδ-オピオイド受容体に選択性の高いアゴニストである。δ-オピオイド受容体は鎮痛、免疫、循環系(特に血圧)に関係し、この受容体に選択性の高いリガンドは鎮痛薬、免疫抑制剤[臓器移植(腎臓、肝臓、心臓)、皮膚移植、自己免疫疾患(リウマチ、各種アレルギー、膠原病、骨粗鬆等の難治性疾患等)に使用]、血圧降下剤等の薬剤として利用できることが知られており、上記疾患のうち本発明の化合物は特に優れた鎮痛剤、免疫抑制剤として

21

使用できる。本発明の化合物を鎮痛剤、免疫抑制剤として臨床に使用する際にはフリーの塩基またはその塩自体でもよく、また安定剤、緩衝剤、希釈剤、等張剤、防腐剤等の賦形剤を適宜混合してもよい。剤型としては注射剤、カプセル剤、座薬、経口剤等、種々の形態のものが用いられる。投与量は投与対象、投与方法、症状により、適宜決定されるが、注射剤の場合は0.001～1g/日の範囲で投与される。本発明の化合物を含む薬剤は0.05～99%の範囲で含むものが考えられ、通常は注射剤の場合は0.5～20%、経口剤の場合は0.1～50%の範囲を含む薬剤が用いられる。

【0029】

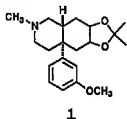
【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もちろん本発明はこれに限られるものではない。

【0030】参考例1

2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 α β -デカヒドロ-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソリン [4, 5-g] イソキノリン 1

【0031】

【化9】



【0032】アルゴン気流下、1-メチル-4- (3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン10.09g (49.65mmol) を無水THF 100mlに溶かして-10℃に冷却し、n-ブチルリチウム30.3ml (1.637N、49.65mmol) を滴下して30分間攪拌した後、-78℃に冷却した。次に2, 2-ジメチル-4, 5-ビス(プロモメチル)-1, 3-ジオキサラン28.60g (99.3mmol) を無水THF 70mlに溶かし-78℃に冷却した後、上記のアニオンの溶液を滴下し、1時間攪拌した。次に水50mlを加え、更に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加えて、酢酸エチル100mlで洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去すると40.48gの油状物が得られた。上記の油状物をアルゴン気流下無水DMF 80mlに溶かし、ヨウ化ナトリウム37.21g (248.3mmol) と無水炭酸カリウム34.31g (248.3mmol) を加えて、100℃で30分、130℃で30分、150℃で1時間半加熱した。放冷した後不溶物をろ別し、ろ液からDMFを減圧下湯浴40℃以下で留去した。残渣に水50

22

ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加えて、酢酸エチル50mlで3回抽出した。有機層を飽和食塩水50mlで洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、乾燥すると30.25gの油状物が得られた。この油状物をメタノール90mlに溶かし、水素化シアノホウ素ナトリウム13.47g (198.6mmol) を加えて、-30～-15℃に冷却した。反応液にメタノール性塩化水素18ml (約4N、約7.20mmol) をゆっくり滴下して、30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加え、溶媒のメタノールを留去した後、水50mlを加えて、酢酸エチル100mlで2回抽出した。有機層を水50mlで3回、飽和食塩水50mlで洗淨した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、2～30%メタノール-クロロホルム) で分離精製すると4.42gの標題化合物が得られた (収率26.9%)。

【0033】IR (液膜法) cm^{-1} : 3372, 2940, 1607, 1582, 1460, 1288, 1236, 1122, 1050, 847, 785

^1H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ : 1.27, 1.29 (合わせて3H, s), 1.39, 1.40 (合わせて3H, s), 1.57～1.64 (0.5H, m), 1.79～2.17 (3H, m), 2.17～2.30 (1.5H, m), 2.33, 2.35 (合わせて3H, s), 2.45, 2.51 (1H, m), 2.60～2.75 (2H, m), 2.78～2.86 (1H, m), 2.88～3.03 (2H, m), 3.12～3.17 (0.5H, m), 3.52～3.57 (0.5H, m), 3.74～3.85 (0.5H, m), 3.12～3.17 (0.5H, m), 3.52～3.57 (0.5H, m), 3.74～3.85 (0.5H, m), 3.81 (3H, s), 3.92～3.98 (0.5H, m), 6.71～6.77 (1H, m), 6.89～7.03 (3H, m), 7.21～7.25 (1H, t, J=7.4Hz)

^{13}C Mass (EI 法): 331 (M^+)

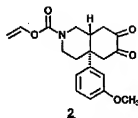
高分解能マススペクトル
 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ としての計算値 331.21474
実測値 331.21286

【0034】参考例2

2- (1-オキソ-2-オキサ-3-ブチニル)-6, 7-ジオキソ-4 α - (3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 α β -デカヒドロイソキノリン 2

【0035】

【化10】



【0036】アルゴン気流下、クロロギ酸ピリル0.38ml (4.53mmol) とプロトンスポンジ1.62g (7.54mmol) を無水ジクロロメタン8ml

23

に溶かし、氷冷した。次に2-メチル-4-α-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-β-デカヒドロ-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソ [4, 5-g] イソキノリン 50.0 mg (1.508 mmol) を無水トルエン 2 ml で 2 回共沸した後、無水ジクロロメタン 3 ml に溶かし、これを上記の反応液に加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、エーテル 10 ml を加えて不溶物をろ別した。ろ液を 1 N 塩酸 30 ml で 3 回洗浄し、更に飽和食塩水 30 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去すると 50.2 mg の黄色の油状物であるカルバミン酸エステルが得られた。

【0037】この油状物をメタノール 6 ml に溶かし氷冷した後、メタノール性塩化水素 0.9 ml (約 4 N、約 3.6 mmol) を加え、2 時間半攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml を加え、酢酸エチル 50 ml、30 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水 20 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去すると 34.8 mg の淡黄色のアモルファスであるジオールが得られた (収率 77.1%)。次にアルゴン気流下でオキサリクロリド 80.7 mg (0.636 mmol) を無水ジクロロメタン 1 ml に溶かして -78℃ に冷却し、無水 DMSO 5.8 mg (0.751 mmol) を加えた。10 分間攪拌*

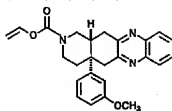
元素分析:

C₁₅H₁₅NO₃ としての計算値

実測値

【0039】実施例 1

2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテンリル)-4a-β-α-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a



3

【0041】2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテンリル)-6, 7-ジオキソ-4-α-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-β-デカヒドロイソキノリン 450 mg (1.31 mmol) と o-フェニレンジアミン 397.5 mg (3.93 mmol) にエタノール 8 ml を加え、アルゴン気流下 2 時間加熱還流した。放冷した後、1 N 塩酸 20 ml を加え、クロロホルム 30 ml で 2 回抽出した。有機層を 1 N 塩酸 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、減圧下で乾燥するとアモルファスの標品化合物 58

24

*した後、上記のジオール 100.3 mg (0.289 mmol) を無水ジクロロメタン 1 ml に溶かしたものを加え、更に無水ジクロロメタンで洗浄し、その洗浄液も加えた。反応液を -78℃ で 20 分間攪拌した後、トリエチルアミン 0.24 ml (1.734 mmol) を加えて更に 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 6 ml を加えて、酢酸エチル 15 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水 10 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、メルク社ローバカラムタイプ B、シクロヘキサン:酢酸エチル=4:1) で分離精製すると、4.6 mg の標品化合物が得られた (収率 4.6%)。

【0038】m.p.: 155~157℃

IR (KBr 法) cm⁻¹: 3364, 2944, 1702, 1676, 1601, 1435, 1274, 1236, 1203, 1156, 1042, 884, 787

NMR (CDCl₃, 500MHz) δ: 1.73 ~ 1.94 (1H, m), 2.25 ~ 2.35 (1H, m), 2.46 ~ 2.68 (2H, m), 3.03 (1H, d, J=16.18Hz), 3.12 ~ 3.19 (1H, m), 3.45 ~ 3.66 (1H, m), 3.77, 3.79 (合わせて 3H, s), 3.96 ~ 4.10 (1H, m), 4.22 ~ 4.36 (1H, m), 4.43 ~ 4.51 (1H, m), 4.72 ~ 4.86 (1H, m), 5.87 ~ 6.00 (1H, m), 6.06 ~ 6.22 (1H, m), 6.69 ~ 6.75 (1H, m), 6.78 ~ 6.89 (2H, m), 7.06 ~ 7.26 (2H, m)

Mass (EI 法): 343 (M⁺)

C	H	N
66.46	6.16	4.08
66.57	6.32	4.22

※ a, 5, 1, 2, 1, 2 α-β-オクタヒドロキノキサリノ

[2, 3-g] イソキノリン 3

【0040】

【化 11】

6.9 mg が得られた (収率 10.8%)。

【0042】m.p.: 191~193℃

IR (KBr 法) cm⁻¹: 2918, 1717, 1649, 1609, 1578, 1491, 1460, 1439, 1408, 1270, 1253, 1234, 1152, 1052, 876, 766, 708

NMR (CDCl₃, 500MHz) δ: 1.87 ~ 1.96 (1H, m), 2.30 ~ 2.38 (1H, m), 2.62 ~ 2.70 (1H, m), 2.88 ~ 3.03 (1H, m), 3.16 (1H, d, J=16.48Hz), 3.35 ~ 3.45 (2H, m), 3.55 ~ 3.64 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.78 (1H, d, J=16.48Hz), 4.06 ~ 4.16 (1H, m), 4.27 ~ 4.41 (1H, m), 4.46 ~ 4.54 (1H, m), 4.77 ~ 4.90 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=7.93, 2.45Hz), 6.95 ~ 7.07 (2H, m), 7.11 (1H, t, J=7.93Hz), 7.22 ~ 7.30 (3H, m), 7.61 ~ 7.67 (2

25

H, m), 7.88 ~ 7.96 (2H, m)

Mass (EI 法): 415 (M⁺)

高分解能マスペクトル

C₂₅H₂₅N₃O₃ としての計算値: 415.19173

実測値: 415.19197

【0043】同様にして α -フェニレンジアミンの代わりに4-メチル-1, 2-フェニレンジアミン、4-ブチル-1, 2-フェニレンジアミン、4-プロモ-1, 2-フェニレンジアミン、4-メトキシ-1, 2-フェニレンジアミン、4, 5-ジメチル-1, 2-フェニレンジアミン、4, 5-ジプロモ-1, 2-フェニレンジアミン、4, 5-ジメトキシ-1, 2-フェニレンジアミン、4-クロロ-5-プロモ-1, 2-フェニレンジアミンを用いてそれぞれ2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α α -(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α α -(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α α -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α α -(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α α -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α α -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α α -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

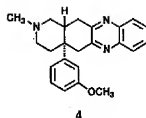
【0044】実施例2

2-メチル-4 α α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン4

【0045】

【化12】

25



【0046】無水トルエン11mlに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン174.9mg (0.421mmol)を加えて-78℃に冷却し、1.5M水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液1.02ml (1.53mmol)を加えた。-78℃で10分間攪拌後、メタノール2mlを加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液2mlとクロロホルム20mlを加え攪拌した後、ハイフロス-パーセルを用いて不溶物をろ過した。ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mlとクロロホルム20mlを加えて分液し、更に水層をクロロホルム50mlで抽出した。有機層を飽和食塩水20mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、2~50%メタノール-クロロホルム)で分離精製すると、103.9mgの標題化合物が得られた(収率 68.7%)。

【0047】分解点: 177 ~ 179℃(クロロホルム-エーテルから再結晶)

IR (KBr法) cm⁻¹: 3384, 2940, 2798, 1607, 1578, 1489, 1462, 1437, 1288, 1245, 1048, 876, 779, 764, 708

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 2.03 ~ 2.18 (2H, m), 2.28 ~ 2.30 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.72 ~ 2.77 (1H, m), 2.77 ~ 2.89 (2H, m), 3.02 ~ 3.07 (1H, m), 3.17 (1H, d, J=16.79Hz), 3.32 ~ 3.41 (1H, m), 3.41 ~ 3.52 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=16.82Hz), 6.56 ~ 6.61 (1H, m), 7.03 ~ 7.12 (3H, m), 7.58 ~ 7.66 (2H, m), 7.87 ~ 7.93 (2H, m)

Mass (EI 法): 359 (M⁺)

高分解能マスペクトル

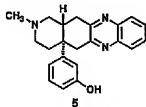
C₂₅H₂₅N₃O₃ としての計算値: 359.20092

実測値: 359.20105

【0048】同様にして2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α α -(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α α -(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α α -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3,

27

4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4aα- (3-メトキシフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4aα- (3-メトキシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4aα- (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4aα- (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4aα- (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4aα- (3-メトキシフェニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-*



【0051】無水ジクロロメタン1mlに1M三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液0.96ml (0.96mmol)を加え、氷冷して激しく攪拌している中に2-メチル-4aα- (3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン117.1mg (0.326mmol)を無水ジクロロメタン2mlに溶かしたものをゆっくり加えた。更に無水ジクロロメタン5mlで洗浄し、その洗浄液も反応液に加えた。室温で20分間攪拌した後反応液を、濃アンモニア水20mlと水を激しく攪拌している中へ加えた。これをクロホルム：メタノール=3：1の混合溶媒50mlで3回抽出した。有機層を飽和食塩水10mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5~10

28

* (3-メトキシフェニル) -8-プテニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα- (3-メトキシフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα- (3-メトキシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα- (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-2-オキサ-3-プテニル) -4aα- (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα- (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα- (3-メトキシフェニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0049】実施例3

2-メチル-4aα- (3-ヒドロキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン
【0050】
【化13】

%メタノール-クロロホルム) で分離精製すると13.8. 7mgの標頭化合物を含む固体が得られた。これにメタノールを加え、メタンスルホン酸のメタノール溶液を加えて塩とした後、カラムクロマトグラフィー (セファデックスLH-20、メタノール) で分離精製すると、3.2. 8mgの純粋な標頭化合物のメタンスルホン酸塩が得られた (収率 2.2. 8%)。

【0052】標頭化合物

分解点:)220℃

IR (KBr法) cm^{-1} : 3220, 2966, 1584, 1491, 1466, 1263, 1098, 1025, 872, 801, 768, 708

NMR (CD₃OD, 500MHz) δ: 2.12 ~ 2.23 (1H, m), 2.54 ~ 2.71 (3H, m), 2.80 (3H, s), 2.90 ~ 3.00 (1H, m), 3.23 ~ 3.30 (1H, m), 3.40 ~ 3.60 (4H, m), 3.68 (1H, d, J=16.4Hz), 4.59 (1H, brs), 6.52 (1H, dd, J=7.94, 1.23Hz), 6.93 ~ 7.01 (2H,

31

0 mlを加えて、酢酸エチル50 ml、30 mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水20 mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、アンモニア飽和クロロホルム：クロロホルム=2:1）により分離精製し、更にエーテルで洗浄しながら結晶をろ過すると、306.0 mgの標題化合物が得られた（収率 79.0%）。

【0057】 m.p.: 178.5~179 °C（酢酸エチルから再結晶）

元素分析

C₂₄H₂₄N₂ Oとしての計算値

* 10

Mass (FAB法): 359 (M⁺ +1)

C H N

80.41 7.31 7.81

実測値 80.48 7.32 7.92

【0058】 同様に、2-アミノベンズアルデヒドの代わりに2-アミノ-4-メチルベンズアルデヒド、2-アミノ-4-ブチルベンズアルデヒド、2-アミノ-4-プロモベンズアルデヒド、2-アミノ-4-メトキシベンズアルデヒド、2-アミノ-4、5-ジメチルベンズアルデヒド、2-アミノ-4、5-ジプロモベンズアルデヒド、2-アミノ-4、5-ジメトキシベンズアルデヒド、2-アミノ-4-クロロ-5-プロモベンズアルデヒドを用いるとそれぞれ2-メチル-4αα-（3-メトキシフェニル）-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4αα-（3-メトキシフェニル）-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4αα-（3-メトキシフェニル）-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4αα-（3-メトキシフェニル）-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4αα-（3-メトキシフェニル）-8、9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4αα-（3-メトキシフェニル）-8、9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4αα-（3-メトキシフェニル）-8、9-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0059】 実施例5

2-メチル-4αα-（3-ヒドロキシフェニル）-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒ

32

* IR (KBr法) cm⁻¹: 3392, 2940, 2806, 1605, 1578, 1493, 1286, 1245, 1044, 777, 770

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.96 ~ 2.06 (1H, m), 2.12 ~ 2.20 (1H, m), 2.25 ~ 2.32 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.59 ~ 2.80 (3H, m), 2.92 ~ 2.97 (1H, m), 3.09 ~ 3.18 (2H, m), 3.22 ~ 3.32 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.76 (1H, d, J=16.47Hz), 6.55 ~ 6.61 (1H, m), 7.03 ~ 7.12 (3H, m), 7.37 ~ 7.42 (1H, m), 7.53 ~ 7.58 (1H, m), 7.61 ~ 7.66 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.54Hz)

Mass (FAB法): 359 (M⁺ +1)

C H N

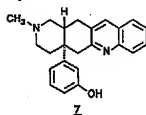
80.41 7.31 7.81

実測値 80.48 7.32 7.92

ドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 7

【0060】

【化15】



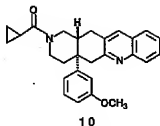
【0061】 アルゴン気流下、t-ブトキシカルリウム30.9.1 mg (2.75 mmol) を無水DMF 6 mlに溶かし、n-プロパンチオール0.36 ml (3.86 mmol) を加えて数分間加熱還流した。放冷した後、2-メチル-4αα-（3-メトキシフェニル）-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 197.5 mg (0.551 mmol) を無水DMF 3 mlに溶かしたものを加えた。更に無水DMF 1 mlで洗浄し、その洗浄液も加えた後、4時間加熱還流した。反応液を放冷し、減圧下でDMFを留去した。残渣に水10 mlを加え、クロロホルム：メタノール=3:1の混合溶媒30 mlで3回抽出した。有機層を飽和食塩水10 mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣にメタノール20 mlを加えて加熱し、溶けないアモルファスの標題化合物24.3 mgをろ別した。ろ液から溶媒を留去した後、再度メタノール4 mlを加えて氷冷しながら、メタンスルホン酸のメタノール溶液を加えてpH2とした。溶媒を留去し、その残渣をカラムクロマトグラフィー（セファデックスLH-20、メタノール）で分離精製すると、180.0 mgの標題化合物のメタンスルホン酸塩が得られた（収率73.7%）。

【0062】 標題化合物

分解点: 260 ~ 265 °C

IR (KBr法) cm⁻¹: 3032, 2930, 2804, 1618, 1582, 1493, 1454, 1421, 1352, 1267, 1249, 1147, 779, 756

(3-メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 10
 [0075]
 [化18]



10

[0076] アルゴン気流下、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブチニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 2 14.6mg (0.518mmol) にメタノール 2ml と約 8N のメタノール性塩化水素 2ml を加え、80℃ に加熱した。30 分後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 6ml と水 10ml を加えてジクロロメタン 20ml で 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 10ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。その残渣を減圧乾燥すると、187.5mg の 2 級アミンが得られた (収率 10.5%)。得られた残渣に無水 THF 5ml とトリethylアミン 12.2.9mg (1.21mmol) を加え氷冷した後、シクロプロパンカルバノイルクロリド 133.3mg (1.27mmol) を滴下して室温で 3 時間攪拌した。その反応液に飽和炭酸水素ナトリウム 6ml を加え、ジクロロメタン 10ml で 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 10ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣 24.1.0mg をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、メルク社ローバカラムタイプ B、シクロヘキサン：酢酸エチル=1:3~1:4) により分離精製すると、標置化合物 169.6mg が得られた (収率 79.4%)。

[0077] m.p.: 227~228℃ (ジクロロメタン-エーテルから再結晶)
 IR (KBr 法) cm⁻¹: 2944, 1636, 1439, 1257, 1232, 1050, 781, 754

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.72 ~ 0.85 (2H, m), 0.95 ~ 1.10 (2H, m), 1.74 ~ 2.00 (2H, m), 2.30 ~ 2.63 (2H, m), 2.97 ~ 3.22 (3H, m), 3.22 ~ 3.40 (1.5H, m), 3.67 (3H, s), 3.73 ~ 3.89 (1.5H, m), 4.05 ~ 4.14 (0.6H, m), 4.16 ~ 4.26 (0.4H, m), 4.32 ~ 4.42 (0.4H, m), 4.62 ~ 4.72 (0.6H, m), 6.63 (1H, d, J=7.32), 6.95 ~ 7.15 (3H, m), 7.36 ~ 7.46 (1H, m), 7.53 ~ 7.70 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.88 ~ 7.97 (1H, m)

Mass (EI 法): 412 (M⁺)

高分解能マススペクトル

C₂₇H₂₈N₂O₂ としての計算値: 412.2151

実測値: 412.2164。

[0078] 同様にシクロプロパンカルバノイルクロリドの代わりにベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリルクロリドを用いてそれぞれ 2-ベンゾイル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-ブチニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

[0079] また、同様に 2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブチニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに 2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブチニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンを用い、塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリルクロリドを用いてそれぞれ 2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-ブチニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

[0080] また、同様に 2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブチニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに 2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブチニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンを用い、塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリルクロリドを用いてそれぞれ 2-(1-オキソシ

41

クロロビルメチル) -4 α - (3-メトキシフェニル) -8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン, 2-ベンゾイル-4 α - (3-メトキシフェニル) -8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン, 2- (フェニルアセチル) -4 α - (3-メトキシフェニル) -8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン, 2- (1-オキソ-2-プロペニル) -4 α - (3-メトキシフェニル) -8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0081】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテンル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテンル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリンを用い、酸塩化物としてシクロプロパカルパノイルクロリド、ペンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アコニチルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロビルメチル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ペンゾイル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロベニル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0082】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキソ-3-ブテニル)-4- α - β -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -ノクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキソ-3-ブテニル)-4- α - β -(3-メトキシフェニル)-8- α -キノリン-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -ノクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリンを用い、酸塩化物とシミックロポバカルパノイルクロリド、ペンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アコイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソ-

42

クロロビルメチル) -4aα- (3-メトキシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα- (3-メトキシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリン、2- (フェニルアセチル) -4aα- (3-メトキシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-プロパニル) -4aα- (3-メトキシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0083】また、同様にして2-(1-オキソ-2-
 オキサ-3-プテニル)-4- α - (3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -
 オクタヒドロキニリン [2, 3-g] イソキノリンの
 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-
 4- α - (3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -
 オクタヒドロキニリン [2, 3-g] イソキノリンを用い、
 酸化塩化物としてシクロロパンバルパノイルクロリド、
 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、
 アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロロパンメル)-4- α - (3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -
 オクタヒドロキニリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4- α - (3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -
 オクタヒドロキニリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4- α - (3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -
 オクタヒドロキニリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-ロベニル)-4- α - (3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -
 オクタヒドロキニリン [2, 3-g] イソキノリンが得られ、

【0084】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキソ-3-ブテンリル)-4-aa-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a, 8-オクタヒドロキニリン[2, 3-g]イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキソ-3-ブテンリル)-4-aa-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a, 8-オクタヒドロキニリン[2, 3-g]イソキノリンを用い、酸化化合物としてシクロプロパンカルバールクロリド、ペンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、

ド、アクリロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4αα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0085】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4αα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0086】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノ

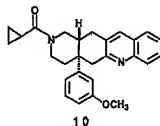
リンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0087】実施例9

20 2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 10

【0088】

【化19】



【0089】2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12αβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 900mg (1.73mmol) を酢酸 10ml に溶かし、亜鉛 2.08g (31.8mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液をメタノールで洗浄しながらハーフラスーパーセルを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を氷冷しながら加え、クロロホルム 50ml で3回抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30ml、水 30ml、飽和食塩水 30ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた黄褐色のアモルファス 615.8mg をエーテルで洗浄しながらろ過してアモルファスの2級アミン 265.9mg を得た。これに無水 THF 1ml とトリエチルアミン 0.32ml (2.32mmol) を加え氷冷した後、シクロプロパンカルバノイルクロリド 0.18ml (1.93mmol)

1)を滴下して室温で30分間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlを加えた後、ジクロロメタン10mlで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水10mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣29.9、9mgをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、シクロヘキサン:酢酸エチル=1:4~1:6)により分離精製すると、標題化合物18.9、5mgが得られた(収率 2級アミンより59、5%)。得られた化合物の物性値は実施例8と同じであった。

【0090】同様にしてシクロプロパンカルバノイルクロリドの代わりにベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリルクロリドを用いてそれぞれ2-ベンゾイル-4 α - (3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2- (フェニルアセチル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-プロペニル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0091】また、同様にして2- (1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2- (1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリルクロリドを用いるとそれぞれ2- (1-オキソシクロプロピルメチル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2- (フェニルアセチル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-プロペニル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0092】また、同様にして2- (1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α - (3-メトキシフェ

ニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2- (1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリルクロリドを用いるとそれぞれ2- (1-オキソシクロプロピルメチル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2- (フェニルアセチル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-プロペニル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0093】また、同様にして2- (1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2- (1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリルクロリドを用いるとそれぞれ2- (1-オキソシクロプロピルメチル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2- (フェニルアセチル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-プロペニル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0094】また、同様にして2- (1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4 α - (3-メトキシフェ

47

ニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
 オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの
 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニ
 ル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ
 -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ
 ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用い、
 酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリ
 ド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ
 ド、アクリルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ
 クロプロピルメチル)-4aα-(3-メトキシフェニ
 ル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1
 2, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]
 イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα-(3-メトキ
 シフェニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a,
 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-
 g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4a
 α-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-1,
 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ
 キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オ
 キソ-2-プロベニル)-4aα-(3-メトキシフェ
 ニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1
 2, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]
 イソキノリンが得られる。

【0095】また、同様にして2-(1-オキソ-2-
 オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェ
 ニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
 オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの
 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニ
 ル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジ
 メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
 オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを
 用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロ
 リド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ
 ド、アクリルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オ
 キソシクロプロピルメチル)-4aα-(3-メトキ
 シフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4
 a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ
 [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα
 -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1,
 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ
 キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニ
 ルアセチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-
 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,
 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソ
 キノリン、2-(1-オキソ-2-プロベニル)-4a
 α-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-
 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒ
 ドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ
 る。

【0096】また、同様にして2-(1-オキソ-2-

48

オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェ
 ニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
 オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの
 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニ
 ル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジ
 プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
 オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを
 用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロ
 リド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ
 ド、アクリルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オ
 キソシクロプロピルメチル)-4aα-(3-メトキ
 シフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4
 a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ
 [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα
 -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1,
 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ
 キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニ
 ルアセチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-
 8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,
 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソ
 キノリン、2-(1-オキソ-2-プロベニル)-4a
 α-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-
 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒ
 ドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ
 る。

【0097】また、同様にして2-(1-オキソ-2-
 オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェ
 ニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
 オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの
 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニ
 ル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジ
 メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
 オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン
 を用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロ
 リド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ
 ド、アクリルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オ
 キソシクロプロピルメチル)-4aα-(3-メトキ
 シフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4,
 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ
 [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα
 -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-
 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒ
 ドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェ
 ニルアセチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-
 8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1
 2, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]
 イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロベニル)-
 4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキ
 シ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オク
 タヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得ら

れる。

【0098】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー-3-ブテニル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサー-3-ブテニル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバニールクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

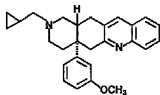
【0099】実施例10

2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン

11

【0100】

【化20】



11

【0101】アルゴン気流下、2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン136.0mg (0.330mmol) に無水トルエン2mlを加え-75℃に冷却した後、-78℃に冷却した1.5M水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液2ml (3mmol) を滴下した。-75~-55℃で1.5時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液4m

lを加えた。更にジクロロメタン20mlと水10mlを加えて室温で攪拌した後、ハイドロキノンを用いて不溶物をろ過した。ろ液を分液し、得られた水層をジクロロメタン20mlで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水10mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると149.1mgの白色固体と油状物の混合物が得られた。この残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5~10% メタノール/クロロホルム) により分液精製し、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶すると、標題化合物である46.4mgの結晶と74.2mgのろ液が得られた (収率 91.7%)。

【0102】m.p.: 208~212℃ (再結晶前のアモルファス), 77~80℃ (酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶, 0.8水和物)

IR (KBr法) cm^{-1} : 2912, 1607, 1582, 1493, 1238, 1046, 783, 72, 706

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.10 ~ 0.20 (2H, m), 0.55 (2H, d, J=7.81Hz), 0.88 ~ 1.00 (1H, m), 2.02 ~ 2.21 (2H, m), 2.25 ~ 2.43 (3H, m), 2.64 ~ 2.82 (2H, m), 2.93 ~ 3.00 (1H, m), 3.

11 ~ 3.32 (4H, m), 3.68 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=16.60Hz), 6.54 ~ 6.61 (1H, m), 7.02 ~ 7.10 (3H, m), 7.37 ~ 7.43 (1H, m), 7.53 ~ 7.59 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=7.81Hz), 7.78 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.79Hz)

Mass (EI 法): 398 (M⁺)

高分解能マスマスペクトル

C₂₇H₂₆N₂ Oとしての計算値: 398.2359

実測値: 398.2354

【0103】同様にして2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-ベンゾイル-4αα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン

53

ロークーキノリノ〔2, 3- g 〕イソキノリンを用いて、
 それぞれ2-ベンジル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)
 -1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロ
 ロークーキノリノ〔2, 3- g 〕イソキノリン、2-
 (2-フェニルエチル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェ
 ニル)-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -
 オクタヒドロークーキノリノ〔2, 3- g 〕イソキノ
 リン、2-アリル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-
 1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オクタ
 ヒドロークーキノリノ〔2, 3- g 〕イソキノリン、2-シ
 クロプロピルメチル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)
 -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12
 $\alpha\beta$ -オクタヒドロークーキノリノ〔2, 3- g 〕イソキノ
 リン、2-ベンジル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)
 -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12,
 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロークーキノリノ〔2, 3- g 〕イソ
 キノリン、2-(2-フェニルエチル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-
 メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4,
 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロークーキノリノ
 〔2, 3- g 〕イソキノリン、2-アリル-4 $\alpha\alpha$ -
 (3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3,
 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロークーキノ
 リノ〔2, 3- g 〕イソキノリン、2-シクロプロピルメ
 チル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-ブチル
 -1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オクタ
 ヒドロークーキノリノ〔2, 3- g 〕イソキノリン、2-
 ベンジル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-ブチ
 ル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オク
 タヒドロークーキノリノ〔2, 3- g 〕イソキノリン、2-
 (2-フェニルエチル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェ
 ニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 1
 2, 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロークーキノリノ〔2, 3- g 〕
 イソキノリン、2-アリル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシ
 フェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5,
 2, 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロークーキノリノ〔2, 3- g 〕
 イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 $\alpha\alpha$ -
 (3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3,
 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロークーキノ
 リノ〔2, 3- g 〕イソキノリン、2-ベンジル-4 $\alpha\alpha$ -
 (3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3,
 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -オクタヒドロークーキノ
 リノ〔2, 3- g 〕イソキノリン、2-(2-フェ
 ニルエチル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-
 プロモ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -
 オクタヒドロークーキノリノ〔2, 3- g 〕イソキノ
 リン、2-アリル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-
 プロモ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 $\alpha\beta$ -
 オクタヒドロークーキノリノ〔2, 3- g 〕イソキノ
 リン、2-シクロプロピルメチル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシ
 フェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 α , 5

54

[illegible]

55

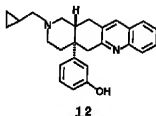
ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0104】実施例11

2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン 12

【0105】

【化21】



12

【0106】アルゴン気流下、t-ブトキシカリウム 2 16.6mg (1.93mmol) を無水DMF 2.5ml に溶かし、n-プロパンチオール 0.24ml (2.70mmol) を加えて数分間加熱還流した。放冷した後、2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン 1*

元素分析 C₂₆H₂₅N₂O · 2C₂H₅

C H N S

計算値 55.53 6.53 4.63 10.59

実測値 55.50 6.32 4.60 10.73

【0108】同様にして2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

56

* 2, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン 154.0mg (0.386mmol) を無水DMF 1.5ml に溶かしたものに加えた。更に無水DMF 2ml で洗浄し、その洗浄液も加えた後、2時間加熱還流した。反応液を氷冷し、酢酸 0.3ml を加えた後、減圧下でDMF を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20ml を加え、クロロホルム：エタノール=3：1の混合溶媒 30ml で2回抽出した。有機層を水 10ml、飽和食塩水 10ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣にメタノール 6ml を加え、氷冷しながらメタンスルホン酸 200mg のメタノール溶液を加えた。不溶物をろ別し、ろ液を濃縮してその残渣をガラムクロマトグラフィー（セファデックス LH-20、メタノール）で分離精製した後、エーテル 4ml で2回、n-ヘキサン 4ml で2回洗浄すると、標題化合物のメタンスルホン酸塩である淡褐色のアモルファス 178.5mg とろ液 11.0mg が得られた（収率 85.1%）。

【0107】標題化合物

20 分解点：250℃

IR (KBr) cm⁻¹: 3400, 2914, 1580, 1493, 1423, 1238, 777, 764

NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.26 ~ 0.38 (2H, m), 0.68 (2H, d, J=7.82Hz), 1.00 ~ 1.10 (1H, m), 2.02 ~ 2.15 (2H, m), 2.42 ~ 2.58 (2H, m), 2.68 ~ 2.81 (3H, m), 3.10 ~ 3.42 (5H, m), 3.42 ~ 3.55 (1H, m), 3.66 (1H, d, J=16.11Hz), 6.45 ~ 6.52 (1H, m), 6.91 ~ 7.05 (3H, m), 7.43 ~ 7.50 (1H, m), 7.58 ~ 7.64 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.30Hz), 7.83 (1H, d, J=8.30Hz), 8.03 (1H, s)

Mass (FAB法): 385 (M⁺ +1)

高分解能マズスペクトル (FAB法)

C₂₆H₂₅N₂O としての計算値: 385.2280

実測値: 385.2328

標題化合物のメタンスルホン酸塩

m.p.: 140 ~ 143 °C

S₂O₃ H⁻ 1.6 Hz O としての

。

a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

61

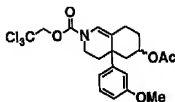
ノリン、2-ベンジル-4 α - (3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリン、2- (2-フェニルエチル)-4 α - (3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 α - (3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0109】参考例3

2- (2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-6-アセトキシ-2, 3, 4, 4 α , 5, 6, 7, 8-オクタヒドロイソキノリン 13

【0110】

【化22】

**13**【0111】アルゴン雰囲気下、2-メチル-4 α -*高分解能マスペクトル: $C_{21}H_{24}O_6$ NC1sとしての計算値 475.0720

実測値 475.0716

低極性成分 (6 β アセトキシ体)

IR (液膜法) cm^{-1} : 2954, 1725, 1410, 1251, 1141, 1046, 754
NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.39-1.53 (2H, m), 1.83-2.09 (3H, m), 2.02 (3H, s), 2.25-2.30 (2H, m), 2.83-3.07 (2H, m), 3.82

高分解能マスペクトル: $C_{21}H_{24}O_6$ NC1sとしての計算値 475.0720

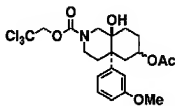
実測値 475.0718

参考例4

2- (2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-6-アセトキシ-8 α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 6, 7, 8, 8 α -テトラヒドロイソキノリン 14

【0114】

【化23】

**14**

【0115】アルゴン雰囲気下、2- (2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-4 α - (3-メトキシ

62

* (3-メトキシフェニル)-6-アセトキシ-2, 3, 4, 4 α , 5, 6, 7, 8-オクタヒドロイソキノリン (19.5g) を1, 2-ジクロロエタン (100ml) に溶かしたところへ、プロトンスポンジ (6.6g) を加えた。0℃で、2, 2-トリクロロエチルクロロホルメイト (12.8ml) を滴下し、得られたサスペンションを室温に昇温して15時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、エーテル (400ml) を加え、1N塩酸 (150ml \times 2)、飽和食塩水 (100ml) で洗浄した。乾燥後、シリカゲルカラムクロマト (シクロヘキサン/酢酸エチル=10:1 \rightarrow 5:1) で精製して標置化合物 (6位アセトキシ混合物) 2.1.2g (7.2%) を得た。

【0112】一部分離された6位アセトキシ異性体それぞれについてスペクトルを測定した。

【0113】高極性成分 (6 α アセトキシ体)IR (液膜法) cm^{-1} : 3024, 1717, 1415, 1255, 1216, 758

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.31 (3H, d, J=4.8Hz), 1.57-1.65 (2H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 1.98-2.06 (1H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.63-2.74 (1H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.08 (1H, d, J=15.1Hz), 3.80 (3H, s), 3.82-3.89 (1H, m), 4.67-4.85 (2H, m), 4.98 (1H, s), 6.70 (1H, dd, J=6.3, 2.0Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.5, 1.9Hz), 6.85 (1H, d, J=7.8Hz), 7.01 (1H, d, J=7.8Hz), 7.22 (1H, t, J=7.8Hz)

Mass (EI): 475 (M⁺)

※ (3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 4.70-4.88 (2H, m), 6.77 (1H, dd, J=7.8, 2.4Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 6.9 (1H, d, J=9.3Hz), 7.27 (1H, t, J=7.8Hz)

Mass (EI): 475 (M⁺)

実測値 475.0718

フェニル)-6-アセトキシ-2, 3, 4, 4 α , 5, 6, 7, 8-オクタヒドロイソキノリン (16.5g) を塩化メチレン (200ml) に溶かし0℃に冷却した。m-クロロ過安息香酸 (8.6g) を加え、そのまま1.5時間反応させた。溶媒を留去し、得られた固形物をそのまま次の反応に供した。

【0116】上記粗精物を酢酸 (150ml) に溶かし、0℃に冷却したところに水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ加えた。室温に昇温し15分反応させた。酢酸を減圧下留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300ml) を加え、酢酸エチル (200ml \times 3) で抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム) で精製して標置化合物 (6位アセトキシ混合物) 10.8g (6.3%) を得た。一部分離された低極性成分でスペクトルを測定した。

63

【0117】IR (液膜法) cm^{-1} : 3462, 2958, 1715, 1605, 1582, 1437, 1249, 1033, 758

NMR (CDCl₃, 90MHz) δ : 1.55-1.65 (2H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 1.92 (3H, s), 1.97-2.18 (2H, m), 2.20-2.57 (3H, m), 3.50 (1H, t, J=7.8Hz), 3.79 (3H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 4.78 (2H, d, J=6.5Hz), 6.68-6.84 (2H, m), 6.92-7.25 (2H, m)

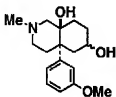
Mass (EI): 493 (M^+)

【0118】参考例5

2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル) -6, 8 α -ジヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 6, 7, 8, 8 α -テトラヒドロイソキノリン 15

【0119】

【化24】



15

【0120】アルゴン雰囲気下、2- (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル) -4 α - (3-メトキシフェニル) -6-アセトキシ-8 α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 6, 7, 8, 8 α -テトラヒドロイソキノリン (1.5g) を無水THF (20ml) に溶かし、水素化アルミニウムリチウム (0.35g) を加えた。室温で、30分反応させた後、0℃に冷却した。飽和ロッセル塩水溶液をゆっくりと滴下し、個体状になったところでクロロホルム (20ml) を加えよく攪拌し、セライトを通じて濾過した。クロロホルムでよく洗浄し、集めた濾液、洗浄液を減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマト (クロロホルム→アンモニア飽和クロロホルム→5%メタノール/アンモニア飽和クロロホルム) で精製し、標題化合物0.63g (71%、6-ヒドロキシ混合物) を得た。

【0121】IR (KBr) cm^{-1} : 3412, 1589, 1493, 1236, 1071, 893, 795, 723, 540

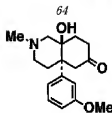
Mass (EI): 291 (M^+)

【0122】参考例6

2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル) -6-オキソ-8 α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 6, 7, 8, 8 α -テトラヒドロイソキノリン 16

【0123】

【化25】



16

【0124】アルゴン雰囲気下、オキザリルクロリド (0.19ml) を無水塩化メチレン (12ml) に溶かし、-55℃に冷却した。DMSO を塩化メチレン (1.5ml) に溶かした物をゆっくりと滴下し、同温度で2分攪拌した。2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル) -6, 8 α -ジヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 6, 7, 8, 8 α -テトラヒドロイソキノリン (0.5g) を塩化メチレン (2ml) に溶かした物を滴下し、洗浄液 (塩化メチレン, 2ml) も加えた。-55℃で30分攪拌したところでトリエチルアミン (1.2ml) を加え、室温まで昇温した。蒸留水 (20ml) を加えて分液し、水層を塩化メチレン (12ml × 2) でさらに抽出した。集めた有機層を、飽和食塩水 (10ml) で洗浄し、乾燥後濃縮した。シリカゲルカラムクロマト (クロロホルム→2%メタノール/クロロホルム→5%メタノール/クロロホルム) で精製し、標題化合物0.45g (91%) を得た。n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し純品0.38g (77%, mp 96-97℃) を得た。

【0125】IR (KBr) cm^{-1} : 3406, 2944, 1711, 1605, 1578, 1452, 1257, 1114, 1038, 895, 774, 708

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.85-1.93 (2H, m), 2.15-2.32 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.39-2.46, 2.55 (2H, t, J=1.0Hz), 2.62-2.66 (1H, m), 2.77 (1H, d, J=11.0 Hz), 2.79-2.86 (2H, m), 3.13 (1H, d, J=14.6Hz), 3.78 (3H, s), 6.72 (1H, dd, J=7.4, 3.0Hz), 6.96-6.97 (2H, m), 7.21 (1H, t, J=8.5Hz)

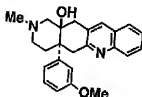
Mass (EI): 289 (M^+)

【0126】実施例12

2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル) -12 α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 12, 12 α -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 17

【0127】

【化26】



17

【0128】アルゴン雰囲気下、2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル) -6-オキソ-8 α -ヒド

69

媒を減圧留去し、エーテル(20ml)を加え、1N塩酸(20ml)、飽和食塩水(10ml)で洗浄した。乾燥後、濃縮し得られた油状物をそのまま反応に供した(収重量91%、Mass(EI):387(M⁺))。

[0140] アルゴン雰囲気下、上記油状物を、無水THF(20ml)に溶かし0℃で水素化アルミニウムリチウム(0.24g)を加えた。0℃で2時間、室温で1時間反応させた後、飽和ロッセル塩水溶液(5ml)をゆっくりと加えた。クロロホルム(50ml)を加え、セライトを通じて濾過しクロロホルムで洗浄した。濃縮して得られた油状物をそのまま反応に供した(収重量85%、Mass(EI):331(M⁺))。

[0141] アルゴン雰囲気下、オキザリルクロリド(0.15ml)を無水塩化メチレン(10ml)に溶かし、-55℃に冷却した。DMSO(0.24ml)を無水塩化メチレン(1ml)に溶かした物をゆっくりと滴下し、-55℃で2分反応させた。そこに上記油状物を無水塩化メチレン(2ml)に溶かした物に加え、*

高分解能マスマスペクトル: C₂₁H₂₇O₉ Nとしての計算値 329.1991

実測値 329.1955

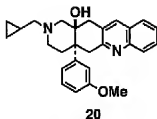
[0143] 同様にして、シクロプロパンカルボニルクロリドの代わりにベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリルクロリドを用いてそれぞれ2-ベンジル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリン、2-アリル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリンが得られる。

[0144] 実施例14

2-シクロプロピルメチル-4α-(3-メトキシフェニル)-12β-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,1,2,12a-オクタヒドロキノリン[2,3-ig]イソキノリン 20

[0145]

[化29]



20

[0146] アルゴン雰囲気下、2-シクロプロピルメチル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,

70

*洗液(2ml)も加えた。-55℃で30分反応させた後、トリエチルアミン(1.09ml)を加え、室温に昇温した。蒸留水(15ml)を加えて分液し、水層を塩化メチレン(10ml)でさらに抽出した。集めた有機層を、飽和食塩水(10ml)で洗浄後、乾燥、濃縮しシリカゲルカラムクロマト(クロロホルム→2%メタノール/クロロホルム)で精製して標題化合物0.48g(3段階68%)を得た。

[0142] IR(液膜法) cm⁻¹:3404,2940,1711,1605,1582,1493,1429,1241,1038,897,756

NMR(CDC1₃,400MHz) δ:0.11(2H,d,J=5.9Hz),0.50-0.55(2H,m),0.81-0.89(1H,m),1.86-1.90(2H,m),2.25-2.28(2H,m),2.32-2.37(3H,m),2.39-2.46(1H,m),2.53(1H,d,J=1.4Hz),2.75-2.87(4H,m),3.14(1H,d,J=1.4Hz),3.77(3H,s),6.70-6.72(1H,m),6.97-6.98(2H,m),7.20(1H,t,J=8.8Hz)

Mass(EI):329(M⁺)

Nとしての計算値 329.1991

実測値 329.1955

6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリン(147.2mg)を無水エタノール(5ml)に溶かし、o-アミノベンズアルデヒド(212.4mg)、メタンスルホン酸(73.5μl)を加えた。100℃で5時間反応させ、室温まで放冷した。飽和炭酸水素ナトリウム(15ml)にあげ、クロロホルム(15ml×2)で抽出、あわせた有機層を飽和食塩水(15ml)で洗浄した。乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム→2%メタノール/クロロホルム→5%メタノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物169.2mg(91%)を得た。

[0147] IR(液膜法) cm⁻¹:3388,2938,1605,1580,1493,1433,1241,1042,878,758

NMR(CDC1₃,400MHz) δ:0.12(2H,d,J=6.1Hz),0.53-0.57(2H,m),0.85-0.92(1H,m),2.18(1H,d,J=14.1Hz),2.33-2.41(2H,m),2.40(1H,d,J=6.7Hz),2.49-2.55(1H,m),2.86(2H,q,J=9.7Hz),2.97-3.01(2H,m),3.35(1H,d,J=17.7Hz),3.42(1H,d,J=17.1Hz),3.63(3H,s),3.71(1H,d,J=17.1Hz),6.61-6.64(1H,m),7.03-7.08(3H,m),7.41(1H,t,J=8.0Hz),7.57(1H,t,J=6.7Hz),7.67(1H,d,J=8.5Hz),7.81(1H,s),7.95(1H,d,J=8.5Hz)

Mass(EI):414(M⁺)

[0148] 同様にして2-シクロプロピルメチル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリンの代わりに2-ベンジル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,

71

ニル) - 6-オキソ-8- α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン-2-アリアル-4- α - (3-メトキシフェニル) - 6-オキソ-8- α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリンを用い、それぞれ2-ベンジル-4- α - (3-メトキシフェニル) - 12- α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12- α -オクタヒドロキノリン [2, 3- β] イソキノリン、2- (2-フェニルエチル) - 4- α - (3-メトキシフェニル) - 12- α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12- α -オクタヒドロキノリン [2, 3- β] イソキノリン、2-アリアル-4- α - (3-メトキシフェニル) - 12- α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロキノリン [2, 3- β] イソキノリンが得られる。

[10149] また同様にして、2-アミノベンズアルデヒドの代わりに2-アミノ-4-メチルベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4- α - (3-メトキシフェニル)-6- α -オキソ-8- α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン-2-ベンジル-4- α - (3-メトキシフェニル)-6- α -オキソ-8- α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン-2- (2-フェニルエチル)-4- α - (3-メトキシフェニル)-6- α -オキソ-8- α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン-2-アリル-4- α - (3-メトキシフェニル)-6- α -オキソ-8- α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリンを用い、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4- α - (3-メトキシフェニル)-8-メチル-12- α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン-2-ベンジル-4- α - (3-メトキシフェニル)-8-メチル-12- α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン-2- (2-フェニルエチル)-4- α - (3-メトキシフェニル)-8-メチル-12- α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン-2-アリル-4- α - (3-メトキシフェニル)-8-メチル-12- α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0150】同様に、2-アミノ-4-ブチルベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4- α -(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8- β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8-

72

8 α -テトラヒドロイソキノリン、2-ベンジル-4 α -
(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8 α - β -
ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8,
8 α -テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニル
エチル)-4 α - (3-メトキシフェニル)-6-オ
キソ-8 α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a,
5, 6, 7, 8, 8 α -テトラヒドロイソキノリン、2-
アリル-4 α - (3-メトキシフェニル)-6-オ
キソ-8 α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a,
5, 6, 7, 8, 8 α -テトラヒドロイソキノリンを用
いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4 α -
(3-メトキシフェニル)-8- β -チル-12 α - β -
ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -
オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノ
リン、2-ベンジル-4 α - (3-メトキシフェニル)-8-
 β -チル-12 α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a,
5, 12, 12 α -オクタヒドロキノリン [2, 3-
g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-
4 α - (3-メトキシフェニル)-8- β -チル-12 α -
 β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,
12 α -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソク
ノリン、2-アリル-4 α - (3-メトキシフェニ
ル)-8- β -チル-12 α - β -ヒドロキシ-1, 2,
3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロキノ
リン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

〔10151〕同様に、2-アミノ-4-プロモベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4 α - α -(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8 α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 α -テトラヒドロイソキノリン、2-ベンジル-4 α - α -(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8 α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 α -テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4 α - α -(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8 α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 α -テトラヒドロイソキノリン、2-アリル-4 α - α -(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8 α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 α -テトラヒドロイソキノリンを用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4 α - α -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-12 α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロキノリン〔2, 3-g〕イソキノリン、2-ベンジル-4 α - α -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-12 α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロキノリン〔2, 3-g〕イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4 α - α -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-12 α - β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロキノリン〔2, 3-g〕イソキノ

73

ノリン、2-アリル-4α-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-12αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0152】同様に、2-アミノ-4-メトキシベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-ベンジル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-アリル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリンを用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4α-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-12αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-ベンジル-4α-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-12αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-アリル-4α-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-12αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリンを用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4α-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-12αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0153】同様に、2-アミノ-4, 5-ジメチルベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-ベンジル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリンを用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4α-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1

74

2αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-ベンジル-4α-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-12αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4α-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-12αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-アリル-4α-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-12αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0154】同様に、2-アミノ-4, 5-ジプロモベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-ベンジル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-アリル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリンを用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4α-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-12αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-ベンジル-4α-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-12αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-アリル-4α-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-12αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0155】同様に、2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-ベンジル-4α-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-

75

8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリンを用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

[0156] 同様にして、2-アミノ-4-クロロ-5-プロモベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリンを用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-

76

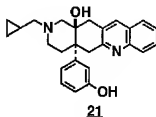
12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

[0157] 実施例15

2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 21

[0158]

[化30]



[0159] アルゴン雰囲気下、2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン (141.5mg) を酢酸 (1ml)、48%臭化水素水溶液 (1ml) に溶かし、100℃で5時間反応させた。放冷後、酢酸を留去し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加えた。クロロホルム/エタノール (3/1, 15ml×2) で抽出し、集めた有機層を飽和食塩水 (10ml) で洗浄した。乾燥後、濃縮し再びクロロホルム/エタノール (3/1, 20ml) に溶かした。そこにメタンスルホン酸 (31.3μl) を加え、溶媒を留去し、カラムクロマト (セファデックスL II 20、メタノール) で精製した。得られた、油状物にエーテルを加えて固化させ標題化合物のメタンスルホン酸塩 62.5mg (38%, mp>250℃; 170℃より茶褐色に紫色) を濾取した。

[0160] IR(KBr)cm⁻¹: 3300, 2920, 1603, 1579, 1490, 1420, 1240, 773, 755

NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ: 0.23-0.35(2H, m), 0.60-0.64(2H, m), 1.01-1.09(1H, m), 2.15-2.20(1H, m), 2.39-2.55(2H, m), 2.60-2.79(3H, m), 3.05-3.18(2H, m), 3.32-3.45(2H, m), 3.63(1H, d, J=16.5Hz), 6.44-6.50(1H, m), 6.94-7.08(3H, m), 7.39-7.43(1H, m), 7.57-7.63(1H, m), 7.64(1H, d, J=8.1Hz), 7.79(1H, s), 7.92(1H, d, J=8.1Hz)

Mass(FAB): 401(M⁺ +H)

元素分析 C₂₈H₃₂N₂O₂ · 2CH₃SO₃H · 0.5H₂O としての

C H N S

3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノ
リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα
- (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジプロモ-12
aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,
12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキ
ノリン、2-シクロプロピルメチル-4aα- (3-メ
トキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒ
ドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-
オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、
2-ベンジル-4aα- (3-メトキシフェニル) -
8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2,
3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノ
リノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (2-フェニル
エチル) -4aα- (3-メトキシフェニル) - 8, 9
-ジメトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3,
4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ
[2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα-
- (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-12
aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,
12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキ
ノリン、2-シクロプロピルメチル-4aα- (3-メ
トキシフェニル) - 8-クロロ-9-プロモ-12aβ
-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12
a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノ
リン、2-ベンジル-4aα- (3-メトキシフェニル)
- 8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ
-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒ
ドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (2-
フェニルエチル) -4aα- (3-メトキシフェニル)
- 8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ
-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒ
ドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリ
ル-4aα- (3-メトキシフェニル) - 8-クロロ-9
-プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4
a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2,
3-g] イソキノリンを用いばそれぞれ、2-ベン
ジル-4aα- (3-ヒドロキシフェニル) - 12aβ-
ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-
オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノ
リン、2- (2-フェニルエチル) -4aα- (3-ヒ
ドロキシフェニル) - 12aβ-ヒドロキシ-1, 2,
3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノ
リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα
- (3-ヒドロキシフェニル) - 12aβ-ヒドロキシ
-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒ
ドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シ
クロプロピルメチル-4aα- (3-ヒドロキシフェ
ニル) - 8-メチル-12aβ-ヒドロキシ-1, 2,
3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノ
リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4a

α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8-メチル-12a
β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 1
2a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノ
リン、2- (2-フェニルエチル) -4aα- (3-ヒ
ドロキシフェニル) - 8-メチル-12aβ-ヒドロ
キシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタ
ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ア
リル-4aα- (3-ヒドロキシフェニル) - 8-メ
チル-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a,
5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-
g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4aα
- (3-ヒドロキシフェニル) - 8-ブチル-12aβ
-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12
a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノ
リン、2-ベンジル-4aα- (3-ヒドロキシフェ
ニル) - 8-ブチル-12aβ-ヒドロキシ-1, 2,
3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノ
リノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (2-フェニル
エチル) -4aα- (3-ヒドロキシフェニル) - 8-
ブチル-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4
a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2,
3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα- (3-ヒ
ドロキシフェニル) - 8-ブチル-12aβ-ヒドロ
キシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタ
ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シ
クロプロピルメチル-4aα- (3-ヒドロキシフェ
ニル) - 8-プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2,
3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノ
リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4a
α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8-プロモ-12a
β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 1
2a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノ
リン、2- (2-フェニルエチル) -4aα- (3-ヒ
ドロキシフェニル) - 8-プロモ-12aβ-ヒドロ
キシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタ
ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ア
リル-4aα- (3-ヒドロキシフェニル) - 8-プロ
モ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a,
5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-
g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4aα
- (3-ヒドロキシフェニル) - 8-メトキシ-12a
β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 1
2a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノ
リン、2-ベンジル-4aα- (3-ヒドロキシフェ
ニル) - 8-メトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2,
3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノ
リノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (2-フェニル
エチル) -4aα- (3-ヒドロキシフェニル) - 8-
メトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4
a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2,

81

3-g] イソキノリン、2-アリル-4 $\alpha\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8-メトキシ-12 β α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 $\alpha\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジメチル-12 β α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 $\alpha\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジメチル-12 β α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (2-フェニルエチル) -4 $\alpha\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジメチル-12 β α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 $\alpha\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジブromo-12 β α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 $\alpha\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジブromo-12 β α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 $\alpha\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジブromo-12 β α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (2-フェニルエチル) -4 $\alpha\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジブromo-12 β α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 $\alpha\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジブromo-12 β α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 $\alpha\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-12 β α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (2-フェニルエチル) -4 $\alpha\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジブromo-12 β α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 $\alpha\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-12 β α -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 $\alpha\alpha$ - (3-ヒドロキシ-

82

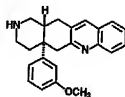
エニル) - 8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン, 2-ベンジル-4aα - (3-ヒドロキシフェニル) - 8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン, 2- (2-フェニルエチル) - 4aα - (3-ヒドロキシフェニル) - 8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン, 2-アリール-4aα - (3-ヒドロキシフェニル) - 8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0162】 實施例 16

4a α - (3-メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 4,
4a, 5, 12, 12a β - オクタヒドロ-キノリン
[2, 3-g] イソキノリン 22

【0 1 6 3】

【例 3-1】



【0164】2-(1-オキソ-2-オキサ-4,4,
4-トリクロロブチル)-4- α -(3-メトキシフェ
ニル)-1,2,3,4,4a,5,12,12a,6-
オクタヒドロキニリン [2,3- γ]イソキノリン
46.8mg (0.282mmol)を酢酸1.5ml
に溶かし、亜鉛184.6mg (2.82mmol)を
を加えて室温で3時間攪拌した。反応液をメタノールで洗
浄しながらハイドロフルーレンを用いてろ過し、ろ液を
を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液4メ
タノールを3/1で2回抽出した。得られた有機層を飽和
食塩水10mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
後、濃縮した。得られた黄褐色のアモルファス127.
3mgをクロロホルム0.5mlに溶かし、水洗浄ながら
クマタンスルホン酸85mg (0.844mmol)の
クロロホルム溶液を加えた。溶液を留去し、得られた残
液をカラムクロマトグラフィー(セファデックスLH-
20、メタノール)で分離精製すると、125.3mg
の標置化合物のメタンスルホン酸型が得られた(収率
82.8%)

【0165】標題化合物のメタンスルホン酸塩
50 m.p.: 137~143 °C

IR (KBr法) cm^{-1} : 3400, 2940, 2776, 1599, 1454, 1199, 1044, 774, 561, 536

NMR (CDCl₃, 500MHz) δ : 1.60 ~ 2.30 (1H, hrs), 2.37 ~ 2.48 (2H, m), 2.78 ~ 2.92 (7H, m), 3.10 ~ 3.23 (1H, m), 3.35 ~ 3.52 (4H, m), 3.65 ~ 3.79 (5H, m), 4.55 (1H, d, J=17.7 Hz), 3.68 (3H, s), 6.50 (1H, dd, J=7.9, 2.1 Hz), 7.02 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.17 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.71 (1H, m, J=7.9 Hz), 7.88 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.42 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.52 (1H, s), 8.91 (1H, hrs), 9.35 (1H, hrs)

Mass (FAB法): 345 ($M^+ + 1$)

高分解能マススペクトル (FAB法)

C₂₃H₂₈N₂ O としての計算値: 345.1967

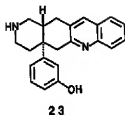
実測値: 345.1993

【0166】実施例 17

4a α - (3-ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1, 2, 12a β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 23

【0167】

【化32】



23

【0168】アルゴン気流下、t-ブトキシカルリウム 10.2. 7 mg (0.915 mmol) を無水DMF 2 ml に溶かし、n-プロパンチオール 0.15 ml (1.28 mmol) を加えて数分間加熱還流した。放冷した *

元素分析 C₂₂H₂₈N₂ O · 2CH₃ SO₃ H · H₂ O としての

	C	H	N	S
計算値	53.32	5.97	5.18	11.86
実測値	53.04	5.65	5.10	11.48

【0170】実施例 18

(a) オピオイドレセプターとの binding assay と鎮痛活性 (モルモット回腸収縮抑制作用、マウス輸精管収縮抑制作用)

(実験方法) 結合実験はモルモットの大脳のホモジネートを 0.7 mg prot./tube のタンパク質量になるように tris buffer で希釈して反応液に加えて使用し、J. Magan et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol., 319, 197 (1982) に従って実施した。リガンドについては、ホットは 3H-DAGO (μ)、DPDPE (δ)、E

* 後、4a α - (3-メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1, 2, 12a β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 6.2. 9 mg (0.183 mmol) を無水DMF 2 ml に溶かしたものを加えた。更に無水DMF 2 ml で洗浄し、その洗浄液も加えた後、3時間加熱還流した。反応液を放冷し、酢酸 1 ml を加えた後減圧下でDMFを留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 4 ml、水 4 ml、飽和食塩水 6 ml を加え、温めたクロロホルム: メタノール = 5: 10 の混合溶媒 20 ml で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣にクロロホルム: メタノール = 5: 2 の混合溶媒 4 ml を加えて氷冷しながら、メタンスルホン酸 8.8. 8 mg (0.924 mmol) のメタノール溶液を加えて pH 2 とした。溶媒を留去し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (セファデックス LH-20、メタノール) で分離精製すると、5.4. 5 mg の標題化合物のメタンスルホン酸塩が得られた (収率 57.0%)。

【0169】標題化合物のメタンスルホン酸塩

20 融点: 163 ~ 169 °C

IR (KBr法) cm^{-1} : 3400, 2934, 2798, 1599, 1466, 1197, 1052, 785, 561, 536

NMR (DMSO-d₆+CD₃OD, 500MHz) δ : 2.08 (1H, td, J=13.9, 3.7 Hz), 2.46 (6H, s), 2.45 ~ 2.53 (1H, m), 2.59 ~ 2.68 (1H, m), 2.75 ~ 2.85 (1H, m), 3.30 (1H, d, J=13.2 Hz), 3.36 ~ 3.48 (3H, m), 3.48 ~ 3.56 (2H, m), 3.75 (1H, d, J=17.2 Hz), 6.56 (1H, dd, J=7.9, 1.6 Hz), 6.91 ~ 6.94 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.78 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.95 (1H, t, J=7.3 Hz), 8.03 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.71 (1H, s)

Mass (FAB法): 331 ($M^+ + 1$)

S O₃ H · H₂ O としての

KC (κ) を用い、コールドはナロキソン (μ)、DADLE (δ)、ナロキソン (κ) を用いた。又、本発明の化合物のアゴニスト、アンタゴニスト活性はモルモットの回腸、マウスの輸精管を用い、Takemoriらの方法 (Takemori, A.E. et al., Eur. J. Pharmacol., 85, 163 (1982)) に従って実施した。表1 ~ 3に主な化合物のオピオイド活性を記載した。

【0171】

【表1】

表1 キノリン、キノキサリン骨格化合物のオピオイド受容体に対する親和性

化合物No	Binding Assay					
	Ki Values (nM)			Ki ratio		
	μ	δ	κ	μ/δ	κ/δ	κ/μ
<u>5</u>	564 (455-902)	4.35 (2.50-6.41)	(69300)	152	(16000)	(105)
<u>7</u>	3320 (1110-10810)	1.12 (0.70-1.64)	1790 (1440-2300)	2070	1600	0.77
<u>12</u>	175	0.30	42.0	194	46.7	0.24
<u>18</u>	723 (510-1050)	1.71 (1.15-2.46)	1550 (554-2970)	423	900	2.14

[0172]

【表2】

表2 キノリン、キノキサリン骨格化合物のオピオイド活性1

化合物No	GPI		
	IC50 (nM)	naloxone DR	naer-BMI DR
<u>5</u>	114425 (71000-1842000)	0.70 (0.67-0.93)	1.06 (0.85-1.31)
<u>7</u>	26470 (10539-97795)	0.99 (1.703-1.25)	1.50 (0.916-2.27)
<u>12</u>	10792 (9035-12740)	0.84 (1.700-1.12)	2.48 (1.92-3.17)

[0173]

【表3】

表3 キノリン、キノキサリン骨格化合物のオビオイド活性2

化合物No	MYD	
	IC50 (nM)	+MTI DE
I	65.7	89.7
II	50.0 ± 6.32	91.9
12	4.4 ± 1.19	55.9
13	250.2 ± 58.7	50.4

【0174】 (b) ConA刺激によるマウスT細胞増殖抑制

(実験方法) 無菌的にマウスより脾臓を摘出し、メッシュを濾して単細胞浮遊液とした。この浮遊液を 5×10^6 /mlに調整し、その $100 \mu\text{l}$ を96穴プレートの各Wellにまいた。脾細胞をまいたプレートにmitogenのConA ($1 \mu\text{g/ml}$) を $50 \mu\text{l/well}$ 及び各濃度の化合物(0.1, 0.5, 0.75, 1.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, $20 \mu\text{g/ml}$) を $50 \mu\text{g/well}$ に加え、 37°C のCO₂ インキュベーター内で48時間培養した。培養後8*

*時間前に [^3H] thymidine ($2 \mu\text{Ci}/10 \mu\text{l/well}$) を添加した。添加して8時間後にセルハバスターで濾紙上に細胞を捕集し、乾燥後トルエン系シンチレーターを加え、シンチレーションカウンターで細胞に取り込まれた [^3H] thymidine の放射能を測定した。

【0175】そして、T細胞増殖抑制率は次式に従って算出した。

【0176】

【数1】

$$\text{抑制率} = \frac{(\text{化合物非添加時の放射能}) - (\text{化合物添加時の放射能})}{(\text{化合物非添加時の放射能}) - (\text{ConA非添加時の放射能})}$$

【0177】表4に主な化合物のT細胞増殖抑制率を示す。

【0178】

【表4】

表 4

化合物濃度 (μ g/ml)	ConA刺激によるT細胞増殖抑制率	
	7	12
0.1	0(+5)	0
0.5	0(+9)	0
0.75	0(+8)	1
1.0	0(+10)	15
2.5	0(+6)	12
5.0	3	22
7.5	2	48
10.0	29	75
12.5	40	83
15.0	48	98
17.5	63	100
20.0	64	100
IC50	—	9.5 μ g/ml

カッコ内の数値は、増強傾向にあった群の増殖率を示している。

【0179】薬理試験結果

表1～3より本発明化合物はオピオイドの δ -受容体に非常に選択性の高いアゴニストであることがわかった。特に2-メチル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-1,2,3,4,5,12,12a α -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリン7は δ 受容体に非常に高い選択性を示している($\mu/\delta=2070$)。また、7のモルモットの回腸の収縮抑制作用(μ 、 κ 受容体を多く持つ)は弱く、 μ -アタゴニストナロキソン、 κ -アタゴニストnor-BNIにほとんど影響されないのに対し、マウス輪筋管の収縮抑制作用(δ 、 μ 受容体を多く持つ)は強く、 δ -アタゴニストNTIにより92倍シフトする。また、窒素置換基にシクロプロピルメチル基を持つ12のマウス輪筋管の

収縮抑制作用は更に強く、NTIにより56倍シフトする。このように本発明の化合物は δ -受容体に非常に選択性の高いアゴニストであり、しかも非ペプチド性の化合物であることから、血液脳関門の通過が可能でペプチダーゼに対する安定性が高い。また、表4より明らかに化合物7、12は免疫抑制作用を示している。一般にオピオイド受容体のアゴニストは鎮痛作用を有するため、そのサブタイプである δ -受容体のアゴニスト活性を持つ7、12は鎮痛剤として使用できる。

【0180】

【発明の効果】本発明の一般式(1)で示されるイソキノリン誘導体は δ -受容体に高い選択性を示すアゴニストであり、免疫抑制剤、鎮痛剤として使用できる。

フロントページの続き

(72)発明者 遠藤 孝
神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社
基礎研究所内

(72)発明者 松本 修
神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社
基礎研究所内